

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bufomix Easyhaler 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée (dose quittant l'embout buccal) contient : budésonide 80 microgrammes/inhalation et fumarate de formotérol dihydraté 4,5 microgrammes/inhalation.

Grâce au dispositif Easyhaler, la dose délivrée (à la sortie du déclencheur) contient une quantité de substance active similaire à la dose mesurée (à la sortie du réservoir).

Excipient(s) à effet notoire : lactose monohydraté 4000 microgrammes par dose délivrée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation dans un aérosol-doseur (Easyhaler).
Poudre blanche à jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bufomix Easyhaler 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans ou plus.

Bufomix Easyhaler 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation est indiqué pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'utilisation d'une association (corticostéroïde en inhalation et agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques à longue durée d'action) est indiquée :

- patients non contrôlés de manière adéquate avec des corticostéroïdes en inhalation et des agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques à courte durée d'action « à la demande ».
- ou
- patients déjà contrôlés de manière adéquate grâce à l'association de corticostéroïdes en inhalation et d'agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques à longue durée d'action.

Remarque : Bufomix Easyhaler 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation n'est pas recommandé chez des patients souffrant d'asthme sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Asthme

Bufomix Easyhaler n'est pas destiné à la prise en charge initiale de l'asthme. Le dosage des composantes de Bufomix Easyhaler peut être différent par patient, et doit être adapté à la sévérité de la maladie. Il faut en tenir compte non seulement à l'instauration d'un traitement avec des produits mixtes, mais également lors de l'ajustement éventuel de la dose d'entretien. Si un patient individuel requiert une combinaison de doses autre que les combinaisons disponibles avec l'inhalateur, les doses appropriées d'agonistes des récepteurs β_2

adrénergiques et/ou de corticostéroïdes fournies par des inhalateurs individuels doivent être prescrites.

La dose doit être titrée jusqu'à atteindre la plus faible dose à laquelle un contrôle efficace des symptômes est maintenu. Les patients doivent être réévalués de façon régulière par leur médecin prescripteur/prestataire de soins de santé pour que la posologie de Bufomix Easyhaler reste optimale. Une fois que le contrôle à long terme des symptômes de l'asthme est maintenu avec la plus faible dose recommandée, l'utilisation d'un corticostéroïde en inhalation seul peut être tentée.

Il y a deux approches de traitement avec Bufomix Easyhaler :

A. le traitement d'entretien : Bufomix Easyhaler est pris comme traitement d'entretien régulier avec un bronchodilatateur à action rapide séparé comme traitement de secours.

B. le traitement d'entretien et de secours : Bufomix Easyhaler est pris comme traitement d'entretien régulier ainsi qu'en cas de besoin pour répondre aux symptômes.

A. le traitement d'entretien

Il doit être recommandé aux patients d'avoir à tout moment à portée de main leur bronchodilatateur à action rapide séparé comme traitement de secours.

Doses recommandées :

Adultes (18 ans et plus) : 1-2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent requérir jusqu'à quatre inhalations deux fois par jour maximum.

Adolescents (12-17 ans) : 1-2 inhalations deux fois par jour.

Enfants (6 ans ou plus) : 2 inhalations deux fois par jour.

Dans la pratique habituelle, lorsque le contrôle des symptômes est obtenu au moyen du régime biquotidien, la titration jusqu'à la plus faible dose efficace pourrait inclure l'administration de Bufomix Easyhaler une fois par jour, lorsque le médecin prescripteur estime qu'un bronchodilatateur à longue durée d'action en combinaison avec un corticostéroïde en inhalation serait nécessaire pour maintenir le contrôle.

L'utilisation accrue d'un bronchodilatateur à action rapide séparé indique une dégradation de l'état pathologique sous-jacent et justifie une réévaluation du traitement de l'asthme.

Enfants de moins de 6 ans : Les données disponibles étant limitées, Bufomix Easyhaler 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans.

B. le traitement d'entretien et de secours

Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de Bufomix Easyhaler et utilisent également Bufomix Easyhaler en cas de besoin pour répondre à leurs symptômes. Il doit être recommandé aux patients d'avoir à tout moment à portée de main leur Bufomix Easyhaler pour l'utiliser comme traitement de secours.

Le traitement d'entretien et de secours doit plus particulièrement être envisagé pour les patients présentant :

- un contrôle inadéquat de leur asthme et ayant fréquemment besoin d'un traitement de secours
- des exacerbations de leur asthme par le passé ayant nécessité une intervention médicale

Une surveillance étroite des effets indésirables liés à la dose est nécessaire chez les patients qui ont fréquemment recours à un grand nombre d'inhalations de Bufomix Easyhaler en cas de besoin.

Doses recommandées :

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : la dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations deux fois par jour, soit une inhalation le matin et le soir, soit 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques

minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. Ne jamais dépasser 6 inhalations par prise.

Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients doivent être resoumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré.

Enfants de moins de 12 ans: un traitement d'entretien et de secours n'est pas recommandé chez les enfants.

Informations générales

Groupes de patients particuliers :

Aucune exigence posologique particulière n'est prévue pour les patients âgés. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Bufomix Easyhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Le budésonide et le formotérol étant principalement éliminés par métabolisme hépatique, une exposition accrue peut être attendue chez les patients souffrant d'une cirrhose hépatique sévère.

Mode d'administration

Pour utilisation par inhalation.

Instructions pour l'utilisation correcte de Bufomix Easyhaler :

L'inhalateur est actionné par le débit inspiratoire, ce qui signifie que la substance est entraînée par l'air inspiré dans les voies respiratoires lorsque le patient inhale au travers de l'embout buccal.

Remarque : il est important d'informer le patient de

- lire attentivement les instructions d'emploi de la notice qui se trouve dans l'emballage de Bufomix Easyhaler.
- agiter et actionner l'inhalateur avant chaque inhalation.
- inspirer vigoureusement et profondément au travers de l'embout buccal pour s'assurer qu'une dose optimale est délivrée dans les poumons.
- ne jamais expirer au travers de l'embout buccal, ce qui réduirait la dose délivrée. Si cela arrive, le patient doit tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main afin d'évacuer la poudre, avant de répéter la procédure d'administration.
- ne jamais actionner le dispositif plus d'une fois sans inhaler la poudre. Si cela arrive, le patient doit tapoter l'embout buccal sur une table ou dans la paume de la main afin d'évacuer la poudre avant de répéter la procédure d'administration.
- toujours remettre en place le capuchon antipoussière (et, le cas échéant, refermer la coque de protection) après usage afin d'éviter d'actionner le dispositif accidentellement (ce qui pourrait causer un surdosage ou un sous-dosage lors de l'utilisation suivante).
- se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée. En cas de candidose oropharyngée, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations pratiquées en cas de besoin.
- nettoyer l'embout buccal avec un chiffon sec à intervalles réguliers. Le nettoyage ne doit jamais être réalisé à l'eau, parce que la poudre est sensible à l'humidité.
- remplacer Bufomix Easyhaler lorsque le compteur marque zéro, même si de la poudre est encore visible dans l'inhalateur.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (le lactose, qui contient de faibles quantités de protéines du lait).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

À l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire la dose de façon progressive plutôt que de l'interrompre brutalement.

Les patients doivent consulter un médecin s'ils estiment que le traitement est inefficace ou s'ils dépassent la dose maximale recommandée de Bufomix Easyhaler (voir rubrique 4.2). Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle de l'asthme peut menacer le pronostic vital et exige que le patient se soumette à une évaluation médicale urgente. Dans ce cas, il faut envisager de renforcer le traitement par corticostéroïdes, en administrant des corticostéroïdes oraux, p. ex., ou d'instaurer un traitement antibiotique si une infection est présente.

Il faut recommander aux patients d'avoir en permanence leur inhalateur de secours à portée de main, soit Bufomix Easyhaler (pour les asthmatiques qui utilisent Bufomix Easyhaler pour le traitement d'entretien et de secours), soit un bronchodilatateur séparé à action rapide à prendre (pour tous les patients qui utilisent Bufomix Easyhaler uniquement pour le traitement d'entretien).

Il convient de rappeler aux patients de prendre leur dose d'entretien de Bufomix Easyhaler conformément à la prescription du médecin, même en l'absence de symptômes. L'utilisation prophylactique de Bufomix Easyhaler, p. ex. avant l'exercice, n'a pas été étudiée. Les inhalations de Bufomix Easyhaler pour soulager les symptômes d'asthme doivent être utilisées pour soulager les symptômes d'asthme mais ne conviennent pas à une utilisation prophylactique régulière, p. ex. avant un effort. Pour une telle utilisation, un bronchodilatateur à action rapide séparé doit être envisagé.

Une fois que les symptômes d'asthme sont contrôlés, on peut envisager de réduire graduellement la dose de Bufomix Easyhaler. Il est important de soumettre les patients à un examen régulier lorsque le traitement est réduit. La plus faible dose efficace de Bufomix Easyhaler doit être utilisée (voir rubrique 4.2).

Les patients ne doivent pas prendre Bufomix Easyhaler pour la première fois durant une exacerbation ou si leur asthme s'aggrave de manière importante ou se détériore de façon aiguë.

Des événements indésirables graves liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir durant le traitement par Bufomix Easyhaler. Les patients doivent être invités à poursuivre le traitement, mais à consulter un médecin si les symptômes d'asthme restent non contrôlés ou s'aggravent après l'instauration du traitement par Bufomix Easyhaler.

Comme avec d'autres thérapies par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se manifester et exacerber la respiration sifflante et l'essoufflement immédiatement après l'administration. Si le patient est victime d'un bronchospasme paradoxal, Bufomix Easyhaler doit être immédiatement interrompu, le patient doit être évalué et un traitement alternatif doit être mis en place, si nécessaire. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et doit être traité sans délai (voir rubrique 4.8).

Tous les corticostéroïdes en inhalation sont susceptibles de provoquer des effets systémiques, en particulier lorsque des doses élevées sont prescrites sur de longues périodes. L'apparition de ces effets est nettement moins probable avec un traitement par inhalation qu'avec des corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques potentiels incluent un syndrome de Cushing, des traits cushingoïdes, une suppression surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, une réduction de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome et, plus rarement, une variété d'effets psychologiques et comportementaux, parmi lesquels hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez les enfants) (voir rubrique 4.8).

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Il faut tenir compte d'effets possibles sur la densité osseuse, en particulier chez les patients qui prennent des doses élevées pendant des périodes prolongées et qui présentent des facteurs de risque coexistant d'ostéoporose. Des études à long terme dans lesquelles du budésonide a été administré en inhalation à des

enfants à des doses quotidiennes moyennes de 400 microgrammes (dose mesurée) ou à des adultes à des doses quotidiennes de 800 microgrammes (dose mesurée) n'ont mis en évidence aucun effet significatif sur la densité minérale osseuse. Aucune information concernant l'effet à des doses supérieures n'est disponible.

Si l'on suppose, pour quelle que raison que ce soit, que la fonction surrénalienne est compromise par une corticothérapie systémique antérieure, le passage au traitement par Bufomix Easyhaler doit être effectué avec prudence.

Les bénéfices du traitement par budésonide en inhalation minimisent normalement le besoin de stéroïdes oraux, mais les patients provenant d'un traitement par stéroïdes oraux peuvent continuer de présenter un risque de réserve surrénalienne diminuée pendant une période prolongée. La récupération après l'arrêt de la stéroïdothérapie orale peut exiger un temps considérable et les patients dépendants des stéroïdes oraux passant au budésonide en inhalation peuvent donc continuer de présenter un risque d'insuffisance surrénalienne pendant une période prolongée. Dans ces circonstances, la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien doit être surveillée régulièrement.

Un traitement prolongé avec des doses élevées – en particulier lorsqu'elles sont supérieures aux doses recommandées – de corticostéroïdes en inhalation peut également provoquer une suppression surrénalienne cliniquement importante. Un traitement de couverture additionnel par corticostéroïdes systémiques doit par conséquent être envisagé durant les situations de stress, telles que les infections graves ou les opérations chirurgicales non urgentes. Une réduction rapide de la dose de stéroïdes peut déclencher une crise surrénalienne aiguë. Les symptômes et signes susceptibles d'être observés lors de crise surrénalienne aiguë peuvent être assez vagues, mais peuvent inclure anorexie, douleur abdominale, perte de poids, fatigue, céphalées, nausée, vomissements, diminution du niveau de conscience, convulsions, hypotension et hypoglycémie.

Le traitement par budésonide en inhalation ou stéroïdes systémiques supplémentaires ne doit pas être interrompu de manière abrupte.

Le passage du traitement oral à Bufomix Easyhaler s'accompagne d'une action stéroïde systémique généralement plus faible ; elle peut causer l'apparition de symptômes allergiques ou arthritiques tels qu'une rhinite, un eczéma et une douleur musculaire et articulaire. Ces manifestations doivent faire l'objet d'un traitement spécifique. Un effet glucocorticoïde insuffisant général doit être suspecté lorsque, dans de rares cas, des symptômes tels que fatigue, céphalées, nausée et vomissements surviennent. Une augmentation temporaire de la dose de glucocorticoïdes oraux est parfois nécessaire quand c'est le cas.

Pour minimiser le risque de candidose oropharyngée (voir rubrique 4.8), il faut recommander au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront aussi se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations pratiquées en cas de besoin.

L'administration concomitante d'itraconazole, de ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si ce n'est pas possible, l'intervalle séparant l'administration des médicaments pouvant interagir doit être aussi long que possible. Bufomix Easyhaler traitement d'entretien et de secours n'est pas recommandé chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Bufomix Easyhaler doit être administré avec précaution aux patients atteints de thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires sévères, tels que cardiopathie ischémique, tachyarythmies ou insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est de mise également lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Le formotérol lui-même peut causer une prolongation de l'intervalle QTc.

Le besoin et la dose de corticostéroïdes en inhalation doivent être réévalués chez les patients souffrant de tuberculose pulmonaire active ou latente ou d'infections fongiques et virales des voies respiratoires.

Des doses élevées d'agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques peuvent provoquer une hypokaliémie parfois grave. L'administration concomitante d'agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques et de médicaments susceptibles d'induire une hypokaliémie ou de potentialiser un effet hypokaliémiant, comme des dérivés de la xanthine, des stéroïdes et des diurétiques, pourrait accroître un possible effet hypokaliémiant des agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques. Une prudence particulière est requise lors d'asthme instable accompagné d'une utilisation variable de bronchodilatateurs de secours, d'asthme sévère aigu en raison de l'augmentation possible du risque associé par l'hypoxie et d'autres affections augmentant la probabilité d'hypokaliémie. Dans ces circonstances, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium.

Comme pour tous les agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques, des dosages supplémentaires du glucose sanguin doivent être envisagés chez les patients diabétiques.

Bufomix Easyhaler délivre environ 4 mg de lactose par inhalation. Cette quantité ne cause normalement pas de problèmes chez les personnes intolérantes au lactose. L'excipient lactose contient de faibles quantités de protéines du lait qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Population pédiatrique

Il est recommandé de mesurer régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes en inhalation. Si la croissance est ralentie, le traitement doit être réévalué dans le but de réduire la dose de corticostéroïdes en inhalation à la plus faible dose permettant de maintenir un contrôle efficace de l'asthme, si c'est possible. Les bénéfices de la corticothérapie et les risques éventuels de suppression de la croissance doivent être soupesés avec soin. Il convient en outre d'envisager d'orienter le patient vers un spécialiste en pédiatrie respiratoire.

Des données limitées issues d'études à long terme suggèrent que la plupart des enfants et des adolescents traités avec du budésonide par inhalation finiront par atteindre leur taille adulte cible. Une réduction initiale faible et transitoire de la croissance (environ 1 cm) a cependant été observée, en général au cours de la première année de traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Il est fort probable que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, télichromycine, néfazodone, cobicistat et inhibiteurs de la protéase du VIH) augmentent nettement les taux plasmatiques de budésonide et l'utilisation concomitante doit donc être évitée. Si ce n'est pas possible, l'intervalle séparant l'administration de l'inhibiteur et du budésonide doit être aussi long que possible (voir rubrique 4.4). Bufomix traitement d'entretien et de secours n'est pas recommandé chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, administré à raison de 200 mg une fois par jour a augmenté les taux plasmatiques du budésonide donné simultanément par voie orale (dose unique de 3 mg) de six fois en moyenne. Lorsque le kétoconazole a été administré 12 heures après le budésonide, la concentration n'a été multipliée que par trois en moyenne, ce qui montre que la séparation des administrations dans le temps permet de réduire l'élévation des taux plasmatiques. Des données limitées sur cette interaction avec des doses élevées de budésonide en inhalation indiquent que des augmentations marquées des concentrations plasmatiques (quatre fois en moyenne) peuvent survenir si 200 mg d'itraconazole sont administrés une fois par jour simultanément avec du budésonide en inhalation (dose unique de 1 000 µg).

Il est prévu que l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A, y compris de produits contenant du cobicistat, augmente le risque d'effets secondaires systémiques. L'association doit être évitée, sauf si les bénéfices sont supérieurs au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes ; dans ce cas, les patients doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels effets secondaires systémiques des corticostéroïdes.

Interactions pharmacodynamiques

Les bêta-bloquants peuvent affaiblir ou inhiber l'effet du formotérol. Par conséquent, Bufomix Easyhaler ne doit pas être utilisé en combinaison avec des bêta-bloquants (y compris sous forme de gouttes ophtalmiques), sauf pour des raisons impérieuses.

Le traitement concomitant avec de la quinidine, du disopyramide, de la procaïnamide, des phénothiazines, des antihistaminiques (terfénadine) et des antidépresseurs tricycliques peut prolonger l'intervalle QTc et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

Le L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent en outre réduire la tolérance cardiaque aux sympathomimétiques β_2 -adrénergiques.

Le traitement concomitant avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris des agents possédant des propriétés similaires telles que la furazolidone et la procabazine, peut déclencher des réactions hypertensives.

Il existe un risque élevé d'arythmies chez les patients soumis à une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques ou de médicaments anticholinergiques peut exercer un effet bronchodilatateur potentiellement additif.

L'hypokaliémie est susceptible d'accroître la tendance aux arythmies chez les patients traités avec des glucosides digitaliques.

L'hypokaliémie peut résulter d'un traitement avec des agonistes β_2 et peut être amplifiée par un traitement concomitant avec des dérivés de la xanthine, corticostéroïdes et diurétiques (voir rubrique 4.4).

Aucune interaction entre le budésonide et le formotérol et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme n'a été observée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de Bufomix Easyhaler ou de l'association thérapeutique de formotérol et de budésonide chez la femme enceinte. Les données issues d'une étude sur le développement de l'embryon et du fœtus chez le rat n'ont pas révélé d'effet additionnel de l'association.

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de formotérol chez les femmes enceintes. Dans des études de reproduction effectuées chez l'animal, le formotérol a causé des effets indésirables lors d'expositions systémiques très élevées (voir rubrique 5.3).

Les données relatives à environ 2 000 grossesses exposées n'indiquent aucune augmentation du risque tératogène associé à l'utilisation de budésonide en inhalation. Les études effectuées chez l'animal ont révélé que les glucocorticoïdes induisent des malformations (voir rubrique 5.3). Vu les doses recommandées, il est peu probable que cette constatation soit transposable à l'être humain.

Des études chez l'animal ont également démontré qu'un excès de glucocorticoïdes prénataux est associé, à des expositions inférieures à la fourchette de doses tératogènes, à une augmentation du risque de retard de croissance intra-utérine et de maladie cardiovasculaire à l'âge adulte, et à des modifications permanentes de la densité des récepteurs aux glucocorticoïdes, du renouvellement des neurotransmetteurs et du comportement.

Durant la grossesse, Bufomix Easyhaler ne doit être utilisé que lorsque les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. La plus faible dose efficace de budésonide nécessaire au maintien d'un contrôle adéquat de l'asthme doit être utilisée.

Allaitement

Le budésonide est excrété dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur l'enfant allaité n'est cependant anticipé. On ignore si le formotérol est excrété dans le lait maternel humain. Chez les rats, de faibles quantités de formotérol ont été détectées dans le lait maternel. L'administration de Bufomix Easyhaler à des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour l'enfant.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet potentiel de budésonide sur la fertilité. Les études de reproduction chez l'animal avec le formotérol ont montré une fertilité légèrement réduite chez les rats mâles lors d'une exposition systémique à des doses élevées (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bufomix Easyhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Bufomix Easyhaler contenant à la fois du budésonide et du formotérol, les effets indésirables possibles sont ceux rapportés pour ces deux substances. Aucune augmentation de l'incidence d'effets indésirables n'a été constatée après l'administration concomitante des deux composés. Les effets indésirables liés au médicament les plus courants sont les effets secondaires pharmacologiquement prévisibles du traitement par agonistes β_2 , comme les tremblements et les palpitations. Ceux-ci sont plutôt légers et disparaissent généralement après quelques jours de traitement. Les effets indésirables associés au budésonide et au formotérol sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1

<u>Classes de systèmes d'organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable du médicament</u>
Infections et infestations	Fréquent	Candidoses de l'oropharynx
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées, telles qu'exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angio-œdème et réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare	Syndrome de Cushing, suppression surrénalienne, retard de croissance, réduction de la densité minérale osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hypokaliémie
	Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil
	Très rare	Dépression, changements comportementaux (principalement chez les enfants)
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, tremblements
	Peu fréquent	Étourdissements
	Très rare	Troubles du goût
Affections oculaires	Très rare	Cataracte et glaucome

	Peu fréquent	Vision floue (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations.
	Peu fréquent	Tachycardie
	Rare	Arythmies cardiaques, p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles
	Très rare	Angine de poitrine, prolongation de l'intervalle QTc
Affections vasculaires	Très rare	Variations de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Irritation légère de la gorge, toux, dysphonie y compris l'enrouement
	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Ecchymoses
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires

La candidose de l'oropharynx est due au dépôt du médicament. Il faut conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après la prise de chaque dose d'entretien afin de minimiser le risque. La candidose oropharyngée répond habituellement à un traitement antifongique topique sans qu'il soit besoin d'interrompre les corticostéroïdes en inhalation. En cas de candidose oropharyngée, les patients devront aussi se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations pratiquées en cas de besoin.

Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se manifester en de très rares occasions (moins de 1 personne sur 10 000) et exacerber la respiration sifflante et l'essoufflement immédiatement après l'administration. Le bronchospasme paradoxal répond aux bronchodilatateurs en inhalation à action rapide et doit être traité sans délai. Bufomix Easyhaler doit être interrompu immédiatement, le patient être évalué et un traitement alternatif être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Des effets systémiques des corticostéroïdes en inhalation peuvent survenir, en particulier lorsque des doses élevées sont prescrites sur des périodes prolongées. L'apparition de ces effets est nettement moins probable qu'avec des corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques possibles incluent le syndrome de Cushing, les traits cushingoïdes, la suppression surrénalienne, le retard de croissance chez les enfants et les adolescents, la réduction de la densité minérale osseuse, la cataracte et le glaucome. Une plus grande sensibilité aux infections et une diminution du pouvoir d'adaptation au stress peuvent également apparaître. Les effets dépendent probablement de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure à des stéroïdes et à la sensibilité individuelle.

Le traitement par agonistes β_2 peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, de glycérol et de corps cétoniques.

Population pédiatrique

Il est recommandé de mesurer régulièrement la taille des enfants recevant un traitement prolongé par corticostéroïdes en inhalation (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifierunefetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage de formotérol provoquerait probablement des effets caractéristiques des agonistes des récepteurs β_2 adrénergiques : tremblements, céphalées et palpitations. Les symptômes de tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, prolongation de l'intervalle QTc, arythmie, nausée et vomissements ont été rapportés dans des cas isolés. Un traitement de soutien et symptomatique peut être indiqué. Une dose de 90 microgrammes administrée sur trois heures à des patients présentant une obstruction bronchique aiguë n'a pas soulevé de préoccupations de sécurité.

Il est peu probable qu'un surdosage aigu de budésonide, même important, cause un problème clinique. Des effets glucocorticoïdes systémiques, comme un hypercorticisme et une suppression surrénalienne, peuvent survenir lors de l'utilisation chronique de doses excessives.

Si le traitement par Bufomix Easyhaler doit être retiré en raison d'un surdosage de la composante formotérol du médicament, la mise en place d'un traitement approprié par corticostéroïdes en inhalation doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires : Adrénergiques en combinaison avec des corticostéroïdes ou autres médicaments, à l'exception d'anticholinergiques.

Code ATC : R03AK07

Mécanismes d'action et effets pharmacodynamiques

Bufomix Easyhaler contient du formotérol et du budésonide, qui possèdent des mécanismes d'action différents et montrent des effets additifs en ce qui concerne la réduction des exacerbations de l'asthme. Les propriétés spécifiques du budésonide et du formotérol permettent de les utiliser en association soit pour le traitement d'entretien et de secours, soit pour le traitement d'entretien de l'asthme.

Budésonide

Le budésonide est un glucocorticoïde qui, lorsqu'il est utilisé en inhalation, exerce une action anti-inflammatoire dépendante de la dose dans les voies respiratoires, réduisant ainsi les symptômes et le nombre d'exacerbations de l'asthme. Le budésonide en inhalation s'accompagne d'effets indésirables moins sévères que les corticostéroïdes systémiques. Le mécanisme exact responsable de l'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est inconnu.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste sélectif des récepteurs β_2 adrénergiques qui, lorsqu'il est utilisé en inhalation, provoque un relâchement rapide et durable des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une obstruction réversible des voies respiratoires. L'effet bronchodilatateur est dépendant de la dose et apparaît dans les 13 minutes qui suivent l'administration. La durée de l'effet est d'au moins 12 heures après

administration d'une dose unique.

Efficacité et sécurité cliniques

Efficacité clinique du traitement d'entretien budésonide/formotérol

Les études cliniques chez les adultes ont montré que l'ajout de formotérol au budésonide améliore les symptômes d'asthme et la fonction pulmonaire et réduit les exacerbations. Dans deux études de 12 semaines, l'effet du budésonide/formotérol sur la fonction pulmonaire a été identique à celui de l'association libre de budésonide et de formotérol et supérieur à celui du budésonide seul. Un agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques à courte durée d'action a été utilisé à la demande dans tous les bras de traitement. Aucun signe d'atténuation de l'effet antiasthmatique au cours du temps n'a été décelé.

Deux études pédiatriques de 12 semaines portant sur 265 enfants âgés de 6 à 11 ans traités au moyen d'une dose d'entretien de budésonide/formotérol (deux inhalations de 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation deux fois par jour) et d'un agoniste des récepteurs β_2 adrénergiques à courte durée d'action à la demande ont été réalisées. Dans les deux études, la fonction pulmonaire a été améliorée et le traitement a été bien toléré par comparaison avec la dose correspondante de budésonide seul.

Efficacité clinique du traitement d'entretien et de secours budésonide/formotérol

Un total de 12 076 patients asthmatiques ont été inclus dans 5 études d'efficacité et de sécurité réalisées en double aveugle (4 447 ont été randomisés pour recevoir le traitement d'entretien et de secours budésonide/formotérol) pendant 6 ou 12 mois. Les patients devaient être symptomatiques malgré l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés.

Le traitement d'entretien et de secours budésonide/formotérol a fourni des réductions cliniquement et statistiquement significatives des exacerbations sévères pour toutes les comparaisons dans les 5 études. Cela comprenait une comparaison du budésonide/formotérol à une dose d'entretien plus élevée avec la terbutaline comme traitement de secours (étude 735) et le budésonide/formotérol à la même dose d'entretien avec soit le formotérol, soit la terbutaline comme traitement de secours (étude 734) (Tableau 2). Dans l'étude 735, la fonction pulmonaire, le contrôle des symptômes et l'utilisation d'inhalations de secours étaient similaires pour tous les groupes de traitement. Dans l'étude 734, les symptômes et l'utilisation d'inhalations de secours étaient réduits et la fonction pulmonaire améliorée, comparativement aux deux traitements comparateurs. Dans les 5 études combinées, les patients recevant le budésonide/formotérol en traitement d'entretien et de secours n'ont, en moyenne, pas eu recours à des inhalations de secours dans 57 % des jours de traitement. Il n'y avait pas de signe de développement d'une tolérance dans le temps.

Tableau 2 Récapitulatif des exacerbations sévères dans les études cliniques

Étude n° Durée	Groupes de traitement	n	Exacerbations sévères ^a	
			Événements	Événements/ patient-année
Étude 735 6 mois	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2x/j + en cas de besoin	1103	125	0,23^b
	Budésonide/formotérol 320/9 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg en cas de besoin	1099	173	0,32
	Salmétérol/fluticasone 2 x 25/125 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg en cas de besoin	1119	208	0,38
Étude 734 12 mois	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2x/j + en cas de besoin	1107	194	0,19^b
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2x/j + formotérol 4,5 µg en cas de besoin	1137	296	0,29
	Budésonide/formotérol 160/4,5 µg 2x/j + terbutaline 0,4 mg en cas de besoin	1138	377	0,37

^a Hospitalisation/traitement aux urgences, ou avec des corticostéroïdes oraux

^b La réduction du taux d'exacerbations est statistiquement significative (valeur $p < 0,01$) pour les deux comparaisons

L'efficacité et la sécurité comparable chez les adultes et adolescents a été démontrée dans 6 études en double aveugle, incluant les 5 études mentionnées ci-dessus et une étude supplémentaire utilisant une dose d'entretien plus haute de 160/4,5 microgrammes, deux inhalations, deux fois par jour. Ces évaluations ont été réalisées sur un total de 14385 patients asthmatiques dont 1847 adolescents. Le nombre de patients adolescents utilisant sur au moins une journée, plus que 8 inhalations, dans le cadre d'une thérapie budosénide / formotérol d'entretien et une thérapie de secours était limité, et un tel usage n'était pas fréquent.

Dans 2 autres études dans lesquelles des patients ont consulté un médecin en raison de symptômes aigus d'asthme, le budésonide/formotérol a procuré un soulagement rapide et efficace de la bronchoconstriction semblable à celui du salbutamol et du formotérol.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Bufomix Easyhaler et Symbicort Turbuhaler, association à doses fixes de budésonide et de formotérol, se sont avérés bioéquivalents en ce qui concerne l'exposition systémique totale et l'exposition via les poumons. L'association à doses fixes de budésonide et de formotérol Symbicort Turbuhaler et les monoproducts correspondants se sont avérés bioéquivalents en ce qui concerne l'exposition systémique au budésonide et au formotérol, respectivement. Une faible augmentation de la suppression du cortisol a malgré tout été constatée après administration de l'association à doses fixes par rapport aux monoproducts. On considère que cette différence n'exerce aucun impact sur la sécurité clinique.

Aucun signe d'interactions pharmacocinétiques n'a été observé entre le budésonide et le formotérol.

Les paramètres pharmacocinétiques des substances respectives étaient comparables après administration de budésonide et de formotérol en tant que monoproducts ou sous forme d'association à doses fixes. Pour le budésonide, l'ASC était légèrement plus importante, la vitesse d'absorption plus rapide et la concentration plasmatique maximale plus élevée après administration de l'association fixe. Pour le formotérol, la concentration plasmatique maximale était similaire après administration de l'association fixe. Le budésonide en inhalation est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes qui suivent l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen de budésonide après administration au moyen de l'inhalateur de poudre oscillait entre 32 % et 44 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 49 % de la dose délivrée. Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le dépôt pulmonaire est compris dans la même fourchette que chez les adultes pour la même dose administrée. Les concentrations plasmatiques résultantes n'ont pas été déterminées.

Le formotérol en inhalation est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 10 minutes qui suivent l'inhalation. Dans les études, le dépôt pulmonaire moyen du formotérol après administration au moyen de l'inhalateur de poudre oscillait entre 28 % et 49 % de la dose délivrée. La biodisponibilité systémique est d'environ 61 % de la dose délivrée.

Distribution et biotransformation

La liaison aux protéines plasmatiques avoisine 50 % pour le formotérol et 90 % pour le budésonide. Le volume de distribution est d'environ 4 l/kg pour le formotérol et 3 l/kg pour le budésonide. Le formotérol est inactivé par des réactions de conjugaison (des métabolites O-déméthylés et déformylés actifs sont formés, mais ils sont observés principalement sous forme de conjugués inactivés). Lors du premier passage dans le foie, le budésonide subit une biotransformation importante (approximativement 90 %) en métabolites exerçant une activité glucocorticoïde faible. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, le 6-bêta-hydroxybudésonide et la 16-alpha-hydroxyprednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide. Rien ne suggère la présence d'interactions métaboliques ou de réactions de substitution entre le formotérol et le budésonide.

Élimination

Une dose de formotérol est en grande partie transformée par métabolisme hépatique suivi d'une élimination rénale. Après inhalation, 8 % à 13 % de la dose délivrée de formotérol sont excrétés non métabolisés dans les urines. Le formotérol possède une clairance systémique élevée (environ 1,4 l/min) et la demi-vie

d'élimination terminale est de 17 heures en moyenne.

Le budésonide est éliminé par un métabolisme principalement catalysé par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés dans les urines tels quels ou sous forme conjuguée. Seules des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été détectées dans les urines. Le budésonide possède une clairance systémique élevée (environ 1,2 l/min) et la demi-vie d'élimination plasmatique après administration I.V. est de 4 heures en moyenne.

La pharmacocinétique de budésonide ou formotérol chez les enfants et les patients présentant une insuffisance rénale est inconnue. L'exposition au budésonide et au formotérol peut être accrue chez les patients atteints de maladie hépatique.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition systémique pour budésonide et formotérol augmente de façon linéaire avec la dose administrée.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité observée dans les études portant sur des animaux recevant du budésonide et du formotérol, donnés en association ou séparément, a pris la forme d'effets associés à une activité pharmacologique exagérée.

Les études de reproduction chez l'animal ont montré que des corticostéroïdes tels que le budésonide provoquent des malformations (fente palatine, malformations squelettiques). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent toutefois pas transposables à l'être humain aux doses recommandées. Les études de reproduction portant sur des animaux recevant du formotérol ont mis en évidence une certaine réduction de la fertilité chez des rats mâles lors d'exposition systémique élevée et des pertes à l'implantation ainsi qu'une diminution de la survie dans la période postnatale précoce et une diminution du poids à la naissance à des expositions systémiques largement supérieures à celles atteintes durant l'utilisation clinique. Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent toutefois pas transposables à l'être humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (qui contient des protéines du lait).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tel que conditionné pour la vente : 2 ans.

Après première ouverture du sachet laminé : 4 mois. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de l'humidité.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur de poudre multidose est composé de sept pièces en plastique et d'un ressort en acier inoxydable. Les matériaux plastiques de l'inhalateur sont : poly(butylène téréphtalate), polyéthylène basse densité,

polycarbonate, butadiène-styrène, polypropylène. L'inhalateur est contenu dans un sachet laminé hermétique et emballé avec ou sans coque de protection (polypropylène et élastomère thermoplastique) dans une boîte en carton.

Présentations :

Bufomix Easyhaler 80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation :

60 doses

60 doses + coque de protection

120 doses

120 doses + coque de protection

180 doses (3 x 60 doses)

360 doses (3 x 120 doses)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

BE496604

Luxembourg

2016060144

- 0812196 : 1*60 doses
- 0812201 : 3*60 doses
- 0812215 : 1*120 doses
- 0812229 : 3*120 doses

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 avril 2016

Date de dernier renouvellement : 05 décembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2025